



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類7 A61K 47/10, 47/32, 31/565, 31/57</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/21566</p> <p>(43) 国際公開日 2000年4月20日(20.04.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/05670</p> <p>(22) 国際出願日 1999年10月14日(14.10.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/291851 1998年10月14日(14.10.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.)[JP/JP] 〒841-0017 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 Saga, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 池浦康弘(IKEURA, Yasuhiro)[JP/JP] 槇 正義(MAKI, Masayoshi)[JP/JP] 〒841-0017 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製薬株式会社内 Saga, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 佐伯憲生(SAEKI, Norio) 〒103-0027 東京都中央区日本橋三丁目15番2号 高愛ビル9階 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, ID, KR, NO, SG, US, VN, 欧州 特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: SORBEFACIENTS AND PREPARATIONS FOR PERCUTANEOUS ABSORPTION CONTAINING THE SAME</p> <p>(54) 発明の名称 吸収促進剤及び該吸収促進剤を有してなる経皮吸収製剤</p> <p>(57) Abstract Percutaneous sorbefacients comprising hexylene glycol and l-menthol, more particularly, percutaneous sorbefacients for female hormones or derivatives thereof; and preparations for percutaneous absorption which comprise a styrene/isoprene/styrene block copolymer and/or polyisobutylene, a softener and a tackifier as the base components, hormones, in particular, follicle hormone and/or luteal hormone as the drug component and hexylene glycol and l-menthol as a sorbefacient.</p>		

(57)要約

本発明は、経皮吸収促進剤及びそれを含有する経皮吸収製剤を提供する。

本発明は、ヘキシレングリコール及び1-メントールからなる経皮吸収促進剤、より詳細には女性ホルモン又はその誘導体の経皮吸収促進剤に関する。また、本発明は、基剤成分がスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体及び/又はポリイソブチレン、軟化剤、粘着付与剤を含有してなり、薬効成分としてホルモン剤、特に卵胞ホルモン及び/又は黄体ホルモンを含有し、経皮吸収促進剤として、ヘキシレングリコール及び1-メントールを含有してなる皮吸収製剤に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	DE	ドイツ	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	HR	クロアチア		共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
CC	中央アフリカ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボワール	IN	インド	MX	メキシコ	US	米国
CM	カメルーン	IS	アイスランド	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IT	イタリア	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	KE	ケニア			ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KG	キルギスタン	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェッコ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KR	韓国	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク						

## 明 細 書

吸収促進剤及び該吸収促進剤を有してなる経皮吸収製剤

技術分野

本発明は、経皮薬物治療の分野に関するものであり、吸収促進剤としてヘキシレングリコール及び1-メントールを含有させた経皮吸収製剤に関する。より詳細には、基剤成分にスチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体、軟化剤、粘着付与剤、吸収促進剤としてヘキシレングリコール及び1-メントールを使用することにより薬物の皮膚透過性を良好にした経皮吸収製剤であって、予定量の薬剤を正確かつ確実に患者に適用することのできることを特徴とする経皮吸収製剤に関するものである。

背景技術

卵胞ホルモンに含まれるエストラジオールは、女性の生殖可能な時期に卵巣より分泌されるものである。従って、閉経前後の女性は主としてエストラジオールの欠乏を来し、更年期障害や月経異常等の症状が生じる。現在これらの症状を改善する目的で経口剤投与等による治療法が行われているものの、胃腸等の消化管や肝臓等により迅速に代謝され不活化されるため、十分な薬効発現を期待するためには高用量のエストラジオールを服用しなければならない。また高用量のため副作用等の発現性が高まる恐れがある。

そこで、経皮投与でエストラジオールの代謝を少なくして血中に到達させ治療に供しようとする試みがなされている。一方、他のホルモンである黄体ホルモンを経皮より吸収させエストラジオール投与における副作用を抑える検討もなされている。特開平4-342532号公報にはエストラジオールと黄体ホルモンを薬効成分とし、粘着剤として2-エチルヘキシルアクリレートとN-ビニル-2-ピロリドンからなるアクリル系粘着剤を主成分とする経皮吸収製剤が提案されている。しかし、アクリル系粘着剤は薬物放出性が低く、皮膚に対する刺激も強く長期連続投与に耐え難いものである。

また、特公平 6-51623 号公報にはヒドロキシプロピルセルロースとエタノールからなるゲルに、薬効成分であるエストラジオールと酢酸ノルエチステロンを溶解させ、これをリザーバー型とし、浸透性調節膜で薬効成分の放出を制御する方法が提案されている。しかし、エタノールは皮膚刺激性が強く貼付部位に高い頻度で発赤が生じる等の副作用等に問題があった。一方、国際公開 WO 91/17752 号公報、特開平 5-148145 号公報にはクロタミトン溶解剤として使用したスチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体からなる経皮吸収貼付剤が提案されている。しかし、溶解剤にクロタミトンを用いるとスチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体自身がクロタミトンに溶解され期待した凝集力が得られないなど安定性に問題があった。

ヘキシレングリコール（一般名。化学名は 2-メチル-2,4-ペンタンジオール）は通常保湿剤、溶剤、工業用クリーニング剤、水圧流体、皮革繊維などの軟化剤及び柔軟剤、インキ用剤、写真用剤などに用いられる。特開平 7-109220 号公報、特開平 8-53338 号公報にはヘキシレングリコールを抗菌剤として使用した外用剤が提案されている。また、国際公開 WO 96/19976 号公報、特開平 7-138153 号公報にはヘキシレングリコールを吸収促進剤として使用した外用剤が提案されている。しかし、ヘキシレングリコールはアクリル基剤との相溶性が高く十分な吸収促進効果を得るためにはヘキシレングリコールを多量に配合する必要があった。さらにヘキシレングリコールの多量配合による付着性の低下及び製剤の基本的な物性に影響をもたらすなどの問題があった。

以上の問題点に鑑み、本発明者らは、

- 1) 薬効成分の高い皮膚透過性
- 2) 基剤物性の安定化

を図った経皮吸収製剤または基剤を提供することを目的とし、鋭意検討を続けた結果、本発明の完成に至ったものである。

#### 発明の開示

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、ヘキシレングリコール（化学名は 2-メチル-2,4-ペンタンジオール）及び 1-メントー

ルの組み合わせが高い経皮吸収促進作用を有することを見いだした。より詳細には、ヘキシレングリコール及び１－メントールが卵胞ホルモンや黄体ホルモン、その誘導体などの女性ホルモン又はその誘導体に対する優れた経皮吸収促進作用を有することを見いだした。即ち、本発明はヘキシレングリコール及び１－メントールからなる経皮吸収促進剤、好ましくは女性ホルモン又はその誘導体の経皮吸収促進剤に関する。

また、本発明は経皮吸収用基剤成分、及び、経皮吸収促進作用を有するに十分な量のヘキシレングリコール及び１－メントールを含有してなる経皮吸収基剤に関する。経皮吸収用基剤成分としては、スチレン－イソプレネースチレンブロック共重合体及び／又はポリイソブチレン、軟化剤、粘着付与剤を含有するものが好ましい。

さらに詳細には、基剤成分としてスチレン－イソプレネースチレンブロック共重合体及び／又はポリイソブチレン、軟化剤、粘着付与剤、ヘキシレングリコール及び１－メントールを使用することにより良好な凝集力、製剤物性の安定化さらに薬物の皮膚透過性を良好にした経皮吸収製剤が得られることを見出し本発明に至った。

本発明は基剤成分としてスチレン－イソプレネースチレンブロック共重合体及び／又はポリイソブチレン、軟化剤、粘着付与剤、ヘキシレングリコール及び１－メントールを含有してなる経皮吸収貼付剤用基剤、及び当該経皮吸収貼付剤用基剤と薬物を含有してなる経皮吸収貼付剤に関する。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明の経皮吸収製剤の有効成分となる薬物については生理的に活性な物質で経皮吸収性を有する必要がある。または経皮吸収された後に生理活性を示すようないわゆるプロドラッグであってもよい。または、薬学的に許容される無機または有機の付加塩を含むものである。

本発明の経皮吸収製剤の薬物としては好ましくは卵胞ホルモンや黄体ホルモンその誘導体などの女性ホルモンが挙げられる。例えば活性成分としては、卵胞ホルモンとして、エストラジオール、エストロン、エストリオール、エキリン、エ

キレニンまたはそれらの誘導体等が挙げられるが、好ましくは本発明の経皮吸収製剤には主にエストラジオールが用いられる。また、黄体ホルモンとしては、プロゲステロン、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ジドロゲステロン、酢酸クロルマジノン、エチステロン、ジメチステロン、ノルエチステロン、酢酸ノルエチステロン、エナント酸ノルエチステロン、酢酸エチノジオール、酢酸メゲストロールまたはアリルエストレノール等が挙げられるが、好ましくは本発明の経皮吸収製剤には主にノルエチステロン、酢酸ノルエチステロンが用いられる。

その他に本発明の経皮吸収製剤に有効な薬物としては例えば制吐剤（例：塩酸グラニセトロン、塩酸アザセトロン、塩酸オンダンセトロン、塩酸ラモセトロン等）、頻尿治療剤（例：塩酸オキシブチニン等）、Ca拮抗剤（例：ニフェジピン、ニゾルジピン、ニカルジピン、ニトレジピン等）、コルチコステロイド類（ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プロピオン酸クロベタゾール等）、消炎鎮痛剤（例：インドメタシン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、フェルビナク、ケトロラク等）、催眠鎮静剤（フェノバルビタール、トリアゾラム、ニトラゼバム、ロラゼバム等）、精神安定剤（フルフェナジン、ジアゼバム、クロルプロマジン等）、抗高血圧剤（クロニジン、塩酸クロニジン、ビンドロール、プロプラノロール、ニトレンジピン、メトプロロール等）、降圧利尿剤（ハイドロサイアザイド等）、抗生物質（ペニシリン、テトラサイクリン、エリスロマイシン、クロラムフェニコール等）、麻酔剤（リドカイン、塩酸ジブカイン、アミノ安息香酸エチル等）、抗菌性物質（塩酸ベンザルコニウム、クロトリマゾール等）、ビタミン剤（ビタミンA等）、坑てんかん剤（ニトラゼバム等）、冠血管拡張剤（ニトログリセリン、硝酸イソソルビド等）、坑ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン等）、鎮咳剤（塩酸ツロブテロール、サルブタモール、フマル酸ケトチフェン、トラニラスト、塩酸イソプロテレノロール等）、坑鬱剤（塩酸クロミブラミン、塩酸アミトリプチリン等）、脳循環改善剤（メシル酸ジヒドロエルゴトキシシン、イフェンプロジル等）、抗腫瘍剤（5-フルオロウラシル等）、筋弛緩剤（例：エベリゾン、ダントロレン等）、鎮痛剤（例：フェンタニール、モルヒネ等）、ポリペプチド系のホルモン剤（ルーティイナジ

ングホルモンーリリージングホルモン（LH-RH）、サイトロロビンリリージングホルモン（TRH）等）、末梢血管拡張剤、免疫調節剤（例：ポリサッカライド類、オーラノフィン、ロベンザリット等）、利胆剤（例：ウルソデスオキシコール酸等）、利尿剤（例：ヒドロフルメチアジド等）、糖尿病用剤（例：トルブタミド等）、痛風治療剤（例：コルヒチン等）、抗パーキンソン剤（例：アマタジン、レボドパ等）、抗めまい剤（例：ジフェニドール、ベタヒスチン等）などの種類の薬物が使用でき、配合目的によって異なるが治療に有効な量として通常薬剤に対して0.1～10重量%の配合量が好ましく用いられる。また、これらの薬物は相互作用による不都合が生じない場合には必要に応じて2種類以上の併用も可能である。

本発明の経皮吸収基剤におけるスチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体及び／又はポリイソブチレン、軟化剤、粘着付与剤、ヘキシレングリコール及び1-メントールの組み合わせは、従来のアクリル系単独基剤では得られない高い薬物の放出が可能となり、しかも高い皮膚透過性を得ることができる。

また、ヘキシレングリコールは基剤成分、特にスチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体及び／又はポリイソブチレンを実質的に溶解しない、又は実質的な溶解がみられない範囲で使用する事ができ、1-メントールについても物性に影響を与えない範囲で使用する事ができるので、良好な凝集力、安定性を得ることができる。

これら必須成分の製剤全量に対する含有量は以下の通りである。

スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体10～40重量%、好ましくは15～30重量%、さらに好ましくは17～23重量%、ポリイソブチレン2～10重量%、好ましくは2.5～7重量%、さらに好ましくは3～5重量%、軟化剤10～60重量%、好ましくは12～55重量%、さらに好ましくは15～50重量%、粘着付与剤20～60重量%、好ましくは23～57重量%、さらに好ましくは25～50重量%でこの範囲の組み合わせが最も本発明の効果を有する。

スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体及び／又はポリイソブチレンが上記範囲より少ないと凝集力が不十分となり、範囲より多いと製剤の柔軟性

が少なく付着性に問題が生じる。軟化剤が範囲より少ないと製剤の柔軟性が少なく付着性に問題が生じ、範囲より多いと柔軟性は大きくなるものの製剤凝集力に問題が生じる。粘着付与剤はヘキシレングリコール及び1-メントールとの相溶性を有する。粘着付与剤が少ないとヘキシレングリコール及び1-メントールの十分な配合ができずヘキシレングリコール及び1-メントールによる十分な吸収促進効果が得られない。

本発明の成分であるヘキシレングリコールは化粧品原料として保湿剤及び抗腐剤として使用されることが知られているが、本発明においては薬効成分の吸収促進剤として十分な量を配合する必要がある、その配合量は1～10重量%、好ましくは1.5～8重量%、より好ましくは2～7重量%である。配合量が1重量%以下では基剤物性の安定化及び吸収促進効果が不十分であり10重量%以上ではヘキシレングリコールによるブリーディングが生じる。

ヘキシレングリコールとともに吸収促進剤として用いられる1-メントールは従来より吸収促進効果が確認されているが、ヘキシレングリコールとの組み合わせにより相乗的な効果が生じる。その配合量は0.1～7重量%、好ましくは0.5～6重量%、より好ましくは1～5重量%である。配合量が0.1重量%以下では吸収促進効果が不十分であり7重量%以上では基剤成分の凝集力の低下が生じる。

ヘキシレングリコール及び1-メントールの配合比率としてはヘキシレングリコール：1-メントールの割合が1：0.1以下では薬物の吸収促進効果が少なく、ヘキシレングリコール：1-メントールの配合割合が1：7以上ではヘキシレングリコールのブリード及び膏体の凝集力が低下する。本発明はヘキシレングリコール：1-メントールの割合が1：0.1～1：7で効果が得られ、より好ましくは2：1～7：5の範囲で最も高い吸収促進効果が得られ物性面でも良好となる。

本発明の経皮吸収貼付剤の剤型は硬膏剤が好ましく、特に実質的に水を含まない無水の硬膏剤が好ましい。

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体としては例えばシェル化学社製のスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体（商品名：カリフレックス）



クスTR-1107、カリフレックスTR-1111)、日本合成ゴム社製のスチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体(商品名:JSR5000,JSR5100)、日本ゼオン社製のスチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体(商品名:クインタック3421)等が挙げられる。

ポリイソブチレンとしては例えばエクソン化学社製のポリイソブチレン(商品名:ピスタネックス)、バسف社製のポリイソブチレン(商品名:オバノール)等が挙げられる。

軟化剤としては、流動パラフィン、ポリブテン、ヒマシ油、綿実油、パーム油、ヤシ油、プロセスオイル等の軟化剤が例示される。

粘着付与剤としては脂環族飽和炭化水素樹脂(例えばアルコンP-100(商品名))、ロジンエステル(例えばKE-311、KE-100(商品名)、スーパーエステルS-100(商品名))、水素脂環族系炭化水素(例えばエスコレッツ5300(商品名))、テルペン系水素添加樹脂(例えばクリアロンP-105(商品名))、水添ロジンエステル(例えばフォーラル105(商品名))、二塩基酸変性ロジンエステル(例えばペンタリン4741(商品名))等の粘着付与剤が例示される。これら粘着付与剤は必要に応じて2種類以上を混合して使用することもできる。

次に本発明の支持体となるフィルムは、薬剤の漏出・揮散・吸着の防止のためにいわゆるバリア性に優れるなどの性質を有する必要がある。また、装置を皮膚に貼付した際の適度な柔軟性があることが好ましい。支持体の素材としては、上記の条件を備えていれば特に限定はされないが、具体的にはアルミニウム、エチレンビニルアセテート共重合体またはそのケン化物、酢酸セルロース、セルロース、ナイロン、ポリエステル、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン、ポリカーボネート、ポリビニルアルコール、ポリプロピレンなどが例としてあげられる。これらの素材は、フィルム状にするか、または必要に応じて紙・布状にしたものをフィルムと積層したり積層フィルム状に加工し、あるいは、アルミニウム蒸着、セラミック蒸着などの処理を行い、バリア性等を改良することができる。

剥離ライナー層となるフィルムについては装置の保存中においては薬剤層からの漏出揮散等を阻止できることが必要であり、また、この剥離ライナー層は装置

の使用の際に剥離除去可能でなければならない。剥離ライナーフィルムの素材は具体的にはアルミニウム、セルロース、ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン等が使用可能であり必要に応じてこれらのフィルムを積層してもよい。また、その表面をシリコンあるいはフルオロカーボン等で処理するかまたはライナー素材中に周知の添加剤を配合するなどして剥離性を調整したりバリア性を調整してもよい。剥離ライナーには剥離する際のハンドリングが容易となるよう剥離のためのつまみ部を設けることができる。

さらに接着性・安全性・安定性の調製のために必要に応じて周知の添加剤を配合することができる。具体的には、スミカゲルSP-520（商品名）、アクアキープ10SH（商品名）、アラソープ800F（商品名）、サンウェット1M-1000MPS（商品名）等の吸水性高分子、酸化亜鉛、炭酸カルシウム、二酸化チタン、シリカ類等の無機充填剤、溶解助剤としてエキセル（商品名）等のグリセリン脂肪酸エステル及びクロタミトン等、その他の吸収促進剤としてカルコール（商品名）等の脂肪アルコール、保湿剤としてクエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、グリセリン等が適宜適量含有される。

次に本発明の経皮吸収製剤の製造方法について説明する。本発明の経皮吸収製剤は、例えば、薬効成分、ヘキシレングリコール及び1-メントールを除くすべての基剤成分を加熱溶解した後、薬効成分、ヘキシレングリコール及び1-メントールを加え均一に混合し、必要に応じて、上記の支持体に展膏後ライナーで覆い所望の形状に切断し製品となすかあるいは一旦剥離処理の施されたフィルムに展膏後適当な支持体に圧着転写し製品となすこともできる。また、すべての成分をヘキサン、トルエン、酢酸エチル等の有機溶媒に溶解させた後、上記の支持体に展膏後、有機溶剤を除去しライナーで覆い、所望の形状に切断し、製品となすか、あるいは一旦、剥離処理の施されたフィルムに展膏後、有機溶剤を除去し、適当な支持体に圧着転写し、製品となすこともできる。

#### 実施例

以下、実施例、試験例を挙げて本発明の経皮吸収貼付剤をより詳細に説明するが、本発明がこれらの例に限定されるものではない。なお、実施例、比較例、参

## 实施例 1

スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体	1 0
流動パラフィン	6 0
粘着付与剤（脂環族飽和炭化水素樹脂、	2 0
商品名：アルコン P - 1 0 0 )	
ポリイソブチレン	7 . 3
ヘキシレングリコール	1
1 - メントール	0 . 1
ジブチルヒドロキシトルエン	1
エストラジオール	0 . 1
ノルエチステロン	0 . 5

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、ノルエチステロン混合製剤とした。

## 实施例 2

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	40
流動パラフィン	10
粘着付与剤（ロジンエステル、商品名：KE-311）	15
ポリイソブチレン	2
ヘキシレングリコール	10
1-メントール	7
ジブチルヒドロキシルエン	1
エストラジオール	5
酢酸ノルエチステロン	10

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

## 実施例 3

スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体	19.5
流動パラフィン	15
粘着付与剤（水添ロジンエステル、 商品名：フォーラル105）	60
ヘキシレングリコール	1
1-メントール	0.5
ジブチルヒドロキシトルエン	1
エストラジオール	1
酢酸ノルエチステロン	2

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

## 実施例 4

スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体	20
流動パラフィン	35.4
粘着付与剤（水添ロジンエステル、 商品名：フォーラル105）	30
ポリイソブチレン	8.6
ヘキシレングリコール	2
1-メントール	1
エストラジオール	1
酢酸ノルエチステロン	2

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

## 実施例 5

スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体	20
流動パラフィン	28

粘着付与剤（水添ロジンエステル、  
商品名：フォーラル 105）

30

ポリイソブチレン

10

ヘキシレングリコール

7

1-メントール

1

ジブチルヒドロキシトルエン

1

エストラジオール

1

酢酸ノルエチステロン

2

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

#### 実施例 6

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体

20

流動パラフィン

31

粘着付与剤（水添ロジンエステル、

30

商品名：フォーラル 105）

ポリイソブチレン

5

ヘキシレングリコール

7

1-メントール

3

ジブチルヒドロキシトルエン

1

エストラジオール

1

酢酸ノルエチステロン

2

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

#### 実施例 7

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体

23

流動パラフィン

31

粘着付与剤（水添ロジンエステル、

30

商品名：フォーラル 105)

ポリイソブチレン	4
ヘキシレングリコール	1
1-メントール	7
ジブチルヒドロキシトルエン	1
エストラジオール	1
酢酸ノルエチステロン	2

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

## 実施例 8

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	23
流動パラフィン	19.9
粘着付与剤（水添ロジンエステル、	40

商品名：フォーラル 105)

ポリイソブチレン	3
ヘキシレングリコール	10
1-メントール	0.1
ジブチルヒドロキシトルエン	1
エストラジオール	1
酢酸ノルエチステロン	2

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

## 実施例 9

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	17
流動パラフィン	44
粘着付与剤（水添ロジンエステル、	25

商品名：フォーラル 105)

ポリイソブチレン	4
ヘキシレングリコール	3
l-メントール	3
ジブチルヒドロキシトルエン	1
エストラジオール	1
酢酸ノルエチステロン	2

この処方方で上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

#### 実施例 10

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	20
流動パラフィン	35
粘着付与剤（水添ロジンエステル、 商品名：フォーラル105）	30
ポリイソブチレン	5
ヘキシレングリコール	2
l-メントール	4
ジブチルヒドロキシトルエン	1
エストラジオール	1
酢酸ノルエチステロン	2

この処方方で上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

#### 実施例 11

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	18
流動パラフィン	30
粘着付与剤（水添ロジンエステル、 商品名：フォーラル105）	34
ポリイソブチレン	4

ヘキシレングリコール	6
1-メントール	4
ジブチルヒドロキシトルエン	1
エストラジオール	1
酢酸ノルエチステロン	2

この処方で上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

### 実施例 1 2

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	2 0
流動パラフィン	2 6
粘着付与剤（水添ロジンエステル、 商品名：フォーラル 1 0 5）	3 0
ポリイソブチレン	1 0
ヘキシレングリコール	7
1-メントール	3
ジブチルヒドロキシトルエン	1
ケトプロフェン	3

この処方で上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してケトプロフェン製剤とした。

### 実施例 1 3

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	2 0
流動パラフィン	2 6
粘着付与剤（水添ロジンエステル、 商品名：フォーラル 1 0 5）	3 0
ポリイソブチレン	1 0
ヘキシレングリコール	7
1-メントール	3



ジブチルヒドロキシトルエン

1

オキシブチニン

3

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してオキシブチニン製剤とした。

## 実施例 1 4

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体

2 0

流動パラフィン

2 6

粘着付与剤（水添ロジンエステル、

3 0

商品名：フォーラル 1 0 5）

ポリイソブチレン

1 0

ヘキシレングリコール

7

1-メントール

3

ジブチルヒドロキシトルエン

1

クエン酸フェンタニール

3

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してクエン酸フェンタニール製剤とした。

## 比較例 1（ヘキシレングリコール未配合）

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体

2 0

流動パラフィン

3 1

粘着付与剤（水添ロジンエステル、

3 0

商品名：フォーラル 1 0 5）

ポリイソブチレン

5

1-メントール

1 0

ジブチルヒドロキシトルエン

1

エストラジオール

1

酢酸ノルエチステロン

2

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジ

オール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

比較例 2 (1-メントール未配合)

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	2 0
流動パラフィン	2 6
粘着付与剤 (水添ロジンエステル、 商品名：フォーラル 1 0 5)	3 0
ポリイソブチレン	5
ヘキシレングリコール	1 5
ジブチルヒドロキシルエン	1
エストラジオール	1
酢酸ノルエチステロン	2

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

比較例 3 (アクリル系基剤)

TS-620 (日本カーバイド社製)	9 4
1-メントール	3
エストラジオール	1
酢酸ノルエチステロン	2

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

比較例 4 (アクリル系基剤)

TS-620 (日本カーバイド社製)	9 0
ヘキシレングリコール	7
エストラジオール	1
酢酸ノルエチステロン	2

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジ

オール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

比較例 5 (アクリル系基剤)

TS-620 (日本カーバイド社製)	87
ヘキシレングリコール	7
1-メントール	3
エストラジオール	1
酢酸ノルエチステロン	2

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

試験例 1 (製剤物性)

実施例 1、2、3、6、7、12、13、14 の試験片と比較例 1、2 の試験片につき、膏体面に指を約 1 秒間押しあて引き離す動作を同じ場所に 5 回繰り返すその時の膏体面の状態より、凝集力、指タック、ブリードを評価した。その結果を表 1 に示す。

(以下、余白)

表 1

	凝集力	指タック	ブリード
実施例 1	○	○	◎
実施例 2	○	○	○
実施例 3	◎	◎	◎
実施例 6	◎	◎	◎
実施例 7	○	○	◎
実施例 1 2	◎	◎	◎
実施例 1 3	◎	◎	◎
実施例 1 4	◎	◎	◎
比較例 1	×	△	○
比較例 2	△	×	×

表 1 中の◎印は「非常に良好」であることを示し、○印は「良好」であることを示し、△印は「やや不良」であることを示し、×印は「不良」であることを示す。実施例試験片では、凝集力、タック、ブリードについていずれも問題なかったが、比較例 1 試験片では凝集力に問題が認められ、比較例 2 試験片ではブリードが認められ指タックの低下が認められた。

## 試験例 2 (皮膚刺激性試験)

実施例 2、6、7、12、13、14 の試験片と比較例 1、3、4、5 の試験片につき、下記の手法により皮膚刺激性試験を行った。10 人の被験者 (健常人、男性) の上腕部に試験片を貼り 24 時間貼付した後、皮膚刺激性を評価した。その結果を表 2 に示す。

表 2

	皮膚刺激 SI 値
実施例 2	3 0
実施例 6	2 5
実施例 7	2 5
実施例 1 2	2 5
実施例 1 3	2 5
実施例 1 4	2 5
比較例 1	4 0
比較例 3	4 5
比較例 4	4 5
比較例 5	4 5

比較例 1、3、4、5 では皮膚刺激の高い結果となった。

### 試験例 3. (皮膚透過試験)

実施例 2、6、7、11、比較例 1、2、5 の試験片につき、Franz 型拡散セルを用いてヘアレスマウス (6 週齢、雌) 背部皮膚透過試験 (温度 37°C) を行った。試験開始後所定時間ごとにレセプター液を採取しその直後にレセプター液を補充し採取レセプター液への薬物の透過量を高速液体クロマトグラフ法により測定した。各試験片のサンプル数はそれぞれ 3 個ずつとした。エストラジオール ( $E_2$ ) 及び酢酸ノルエチステロン (NETA) の最大透過速度を表 3 に示す。

表 3

	最大透過速度 ( $\mu g / cm^2 / hr$ )	
	$E_2$	NETA
実施例 2	1.3	1.1
実施例 6	1.2	1.0
実施例 7	1.1	0.9
実施例 11	1.2	1.0
比較例 1	0.5	0.3
比較例 2	0.5	0.4
比較例 5	0.4	0.3

実施例のものは比較例の試験片に比べ良好な薬物透過性を示した。

#### 産業上の利用可能性

このようにして得られた本発明の経皮吸収製剤、好ましくは、経皮吸収貼付剤は、ヘキシレングリコール及び１－メントールを配合することにより薬効成分の皮膚透過性を効率よく高め、基剤の安定性、良好な凝集力、低い皮膚刺激性、高い皮膚透過性という優れた効果を有する。

本発明の経皮吸収貼付剤を患者皮膚へ貼付した後においては治療に有効な量の薬剤が正確かつ確実に皮膚より吸収される。

また、本発明の経皮吸収製剤は薬剤組成の自由度が高いため薬効成分の高い皮膚透過性、基剤の安定性、治療上の有効性を好適に設計する上でのメリットは大きい。

## 請求の範囲

1. ヘキシレングリコール及び1-メントールからなる吸収促進剤。
2. 製剤全量に対し、ヘキシレングリコールが1～10重量%、1-メントールが0.1～7重量%である請求の範囲第1項に記載の吸収促進剤。
3. ヘキシレングリコール：1-メントールの割合が1：0.1～1：7である請求の範囲第1項または第2項記載の経皮吸収製剤用基剤。
4. 基剤成分がスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体及び／又はポリイソブチレン、軟化剤、粘着付与剤を必須成分とし、ヘキシレングリコール及び1-メントールを吸収促進剤とした請求の範囲第1項～第3項記載の経皮吸収製剤用基剤。
5. 基剤成分がスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体10～40重量%、ポリイソブチレンが2～10重量%、軟化剤が10～60重量%、粘着付与剤が20～60重量%を必須成分とし、これにヘキシレングリコール1～10重量%及び1-メントール0.1～7重量%からなる吸収促進剤を配合してなる請求の範囲第2項～第4項記載の経皮吸収製剤用基剤。
6. 有効成分として薬物を含有してなる請求の範囲第4項～第5項記載の経皮吸収製剤。
7. 薬物が卵胞ホルモン及び／または黄体ホルモンである請求の範囲第4項～第6項記載の経皮吸収製剤。
8. 卵胞ホルモンがエストラジオール及びその誘導体であり、その配合量が0.1～5重量%である請求の範囲第7項記載の経皮吸収製剤。
9. 黄体ホルモンがノルエチステロン、酢酸ノルエチステロン及びその誘導体であり、その配合量が0.5～10重量%である請求の範囲第7項記載の経皮吸収製剤。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05670

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K47/10, A61K47/32, A61K31/565, A61K31/57

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K47/10, A61K47/32, A61K31/565, A61K31/57

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, 91/15241, A (Yasunori Morimoto), 07 August, 1992 (07.08.92) & JP, 4-217926, A & US, 5240932, A	1-3
Y	EP, 622075, A1 (Hercon Laboratories Corporation), 30 May, 1995 (30.05.95) & JP, 7-138153, A & US, 5762952, A	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
11 January, 2000 (11.01.00)Date of mailing of the international search report  
25 January, 2000 (25.01.00)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/05670

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> A61K47/10, A61K47/32, A61K31/565, A61K31/57

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K47/10, A61K47/32, A61K31/565, A61K31/57

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 91/15241, A (森本 雍憲) 7. 8月. 1992 (07. 08. 92) & JP, 4-217926, A & US, 5240932, A	1-3
Y	EP, 622075, A1 (ヘルコン・ラボラトリーズ・コーポレーション) 30. 5月. 1995 (30. 05. 95) & JP, 7-138153, A & US, 5762952, A	1-3

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 11. 01. 00

国際調査報告の発送日

25.01.00

国際調査機関の名称及びあて先  
日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
吉住 和之

印

4 P 9840

電話番号 03-3581-1101 内線 3491